Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN DER METABOLITE MALAT UND FUMARAT DES CITRATCYCLUS BEI CHOLECYSTEKTOMIE, BZW. HERNIOTOMIE UNTER HALOTHANNARKOSE UND INTRAOPERATIVER KALIUM–MAGNESIUM–ASPARTAT–INFUSION

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
BRIGITTE GISELA GRAPE, geb. KOST

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0022

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN DER METABOLITE MALAT UND FUMARAT DES CITRATCYCLUS BEI CHOLECYSTEKTOMIE, BZW. HERNIOTOMIE UNTER HALOTHANNARKOSE UND INTRAOPERATIVER KALIUM–MAGNESIUM–ASPARTAT–INFUSION

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
BRIGITTE GISELA GRAPE, geb. KOST

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.–E. Hoffmeister
Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Junger
Professor Dr. R. Schorer
Professor Dr. W. Heller

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Bedeutung des Citratcyclus	2
Der Einfluss von Metallionen auf biochemische Reaktionen	6
Elektrolytverluste und deren Ausgleich	8
Stoffwechselwege der Asparaginsäure	11
Inzolen^{R} (Dr. Köhler Chemie) chemische und physikochemische Daten	12
Verfahren und Methoden	14
1. Auswahl der Versuchspersonen	14
2. Praemedikation und Narkose	14
3. Blutentnahme	15
4. Bestimmungsmethodik	15
A. Probenahme	15
B. Abänderung der Methode nach H.U. Bergmeyer	16
Enzymatische Bestimmung von Malat und Fumarat	18
Abänderung der Methode nach H.U. Bergmeyer	2o
Statistische Auswertung	21
1. Die Ergebnisse der Varianzanalyse	21
Beschreibung der Kurvenverläufe	23
Diskussion der Messergebnisse	25
Zusammenfassung	27
Tabellen	29
Literaturverzeichnis	35
Lebenslauf	43
Danksagung	44

Einleitung

Jede Narkose, sei sie auch mit schonensten Methoden ausgeführt, stellt eine schwerwiegende Belastung des Organismus dar, was sich umso gravierender auswirkt, je grösser eine bereits bestehende Vorschädigung ist. Eine solche Belastung, bzw. Vorschädigung, betrifit u.a. auch den Elektrolythaushalt, dessen Entgleisung wichtige Stoffwechselvorgänge zum Erliegen bringen kann.

Es muss also das Bestreben einer guten Narkosetechnik sein, Elektrolytentgleisungen zu verhindern, was zum Teil mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden ist, da nachgewiesen werden konnte, dass die in Lactat- bzw. Chloridform zugeführten Elektrolyte nur in geringer Konzentration am eigentlichen Erfolgsorgan, der Zelle, ankommen. So war es verständlich, dass man diesen Weg seiner geringen Effizienz wegen verliess und nach neuen Wegen suchte. Ein solch neuer Weg bot sich in Form der Aspartate als Ionenschlepper an.

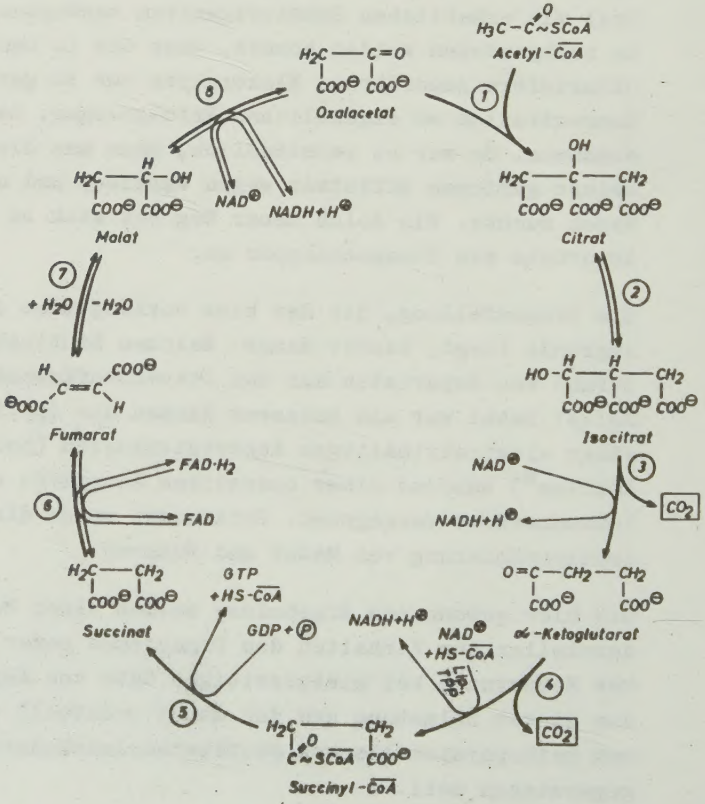
Die Fragestellung, die der hier vorliegenden Arbeit zugrunde liegt, lautet daher: Welchen Einfluss hat die Zufuhr von Aspartaten auf den Citratstoffwechsel der Zelle? Dabei war als äusserer Rahmen die Applikation einer elektrolythaltigen Aspartatinfusion (5oo ml Inzolen^{R}) während eines operativen Eingriffs unter Halothannarkose vorgegeben. Untersucht wurde die Konzentrationsänderung von Malat und Fumarat.

Die hier gewonnenen Ergebnisse sollen einen Beitrag darstellen zum Verhalten des Organismus unter operativer Belastung, bei gleichzeitiger Gabe von Aspartaten, die dieser Belastung und den damit eventuell verbundenen pathophysiologischen Stoffwechselveränderungen entgegenwirken soll.

Bedeutung des Citratcyclus

Im Citratcyclus werden auf gemeinsamer Endstrecke die C_2- Bruchstücke des Intermediärstoffwechsels von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen in Verbindung mit der Atmungskette oxidiert. Auf diese Weise entstehen unter hohem Energiegewinn die beiden Produkte der biologischen Endoxidation, nämlich

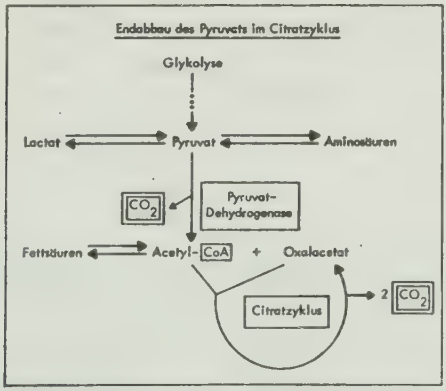
1) CO_2 (durch Decarboxilierung von organischen Säuren)
2) H_2O (durch Oxidation der reduzierten Coenzyme mit Hilfe der Atmungskette).



Der Citratcyclus. Aus: Karlson, Peter: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 7. Aufl. Stuttgart: Thieme 1970, S. 183

Somit laufen die Wege des Protein-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels in diesem Cyclus zusammen, indem aus obigen Abbauprodukten dieselbe chemische Verbindung, die "aktivierte Essigsäure" entsteht, d.h. an Koenzym A gebundene Essigsäure, die den Ausgangspunkt für den Endabbau in diesem Cyclus darstellt. Das Schema auf der vorhergehenden Seite gibt davon einen Überblick.

Der Citratcyclus ist jedoch nicht nur der zentrale Mechanismus des Endabbaus mit dem produktiven Ziel der Energiegewinnung, sondern auch ein grosses Sammelbecken für alle Zwischenprodukte, die zum Aufbau von neuen, zelleigenen Stoffen dienen. Das nachfolgende Schema zeigt, dass die Biosynthese von Kohlenhydraten, Lipiden, Proteinen, Purinen, Pyrimidinen und Porphyrinen Zwischenprodukte des Citratcyclus als Ausgangsmaterial benötigen.

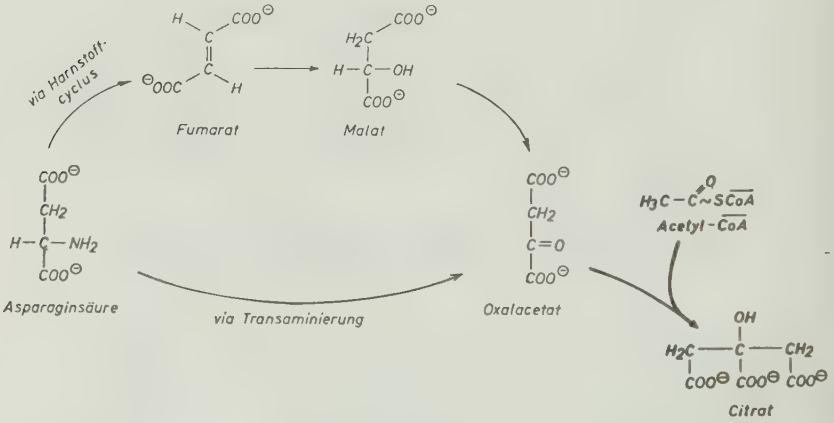


Aus: Buddecke, Eckhart: Grundriss der Biochemie, 2. Aufl. Berlin: De Gruyter 1971, S. 239

Es ist noch wichtig, darauf hinzuweisen, dass zur Einleitung des Citratcyclus eine Initialzündung erforderlich ist, die an das Vorhandensein des Reaktionspartners für Acetyl Co A, an die Oxalessigsäure geknüpft ist. Das aus dieser Verbindung entstehende Reaktionsprodukt, die Zitronensäure, hat dem Cyclus seinen Namen

gereben. Somit ist ein ausreichend grosses Reservoir von Oxalessigsäure als Kondensationspartner entscheidend für das Funktionieren des Cyclus.

Der Oxalessigsäurespiegel wird durch verschiedene Zuflüsse gesteuert und aufrechterhalten. So wird Oxalessigsäure z.B. aus Asparaginsäure durch Transaminierung, aus Asparaginsäure über den Harnstoffcyclus via Fumarat und Malat und aus Brenztraubensäure auf aerobem, sowie anaerobem Weg gebildet.



Asparaginsäure als Substratlieferant für den Citratcyclus. Aus: Karlson, Peter: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 7. Aufl. Stuttgart: Thieme 1970, S. 149 u. 183

Da der Citratcyclus nur in Verbindung mit der Atmungskette abläuft, gestaltet sich seine Energiebilanz wie folgt: Insgesamt entstehen 216 Kcal an chemischer Energie, davon 191 Kcal über die Atmungskette, wobei in einem Cyclusablauf 12 Moleküle ATP freigesetzt werden (siehe Schema auf S.2):

aus Stufe 3, 4 und 8 durch NAD.H-Oxidation je 3 insgesamt:	9 ATP
aus Stufe 6 durch Flavinoxidation	2 ATP
aus Stufe 5 durch Übertragung der energiereichen Bindung	1 ATP
	12 ATP

Unter Standardbedingungen entspricht das einem Energiebetrag von 12 x 7 = 84 Kcal pro Mol aktivierter Essigsäure oder rund 4o% der gesamten freien Energie.

Der Einfluss von Metallionen auf biochemische Reaktionen

Es ist schon seit langem bekannt, dass eine Vielzahl von Stoffwechselprozessen nur in der Gegenwart von Metallionen abläuft. Eine Blockierung, bzw. Inaktivierung oder ein Defizit dieser Metallionen muss daher zwangsläufig zu einer Reduktion der Stoffwechselaktivität führen. Soll nun eine Elektrolytstörung ausgeglichen werden, müssen sich die zugeführten Elektrolyte regelrecht auf den extrazellulären und intrazellulären Raum verteilen. Die Zelle kann nämlich nur dann ihren spezifischen Aufgaben gerecht werden, wenn Isoionie in den verschiedenen Kompartimenten gewährleistet ist. Störungen der Isoionie bedingen zwangsläufig eine Störung der Isotonie, sowie der Isohydrie und damit eine Beeinträchtigung der Enzymaktivität der Zelle.

Solche Störungen treten immer auch nach Traumatisierungen auf, wie sie jeder grössere chirurgische Eingriff darstellt. Dabei wird der Organismus nicht nur durch die lokal geschädigten Zellen belastet, sondern gleichzeitig tritt eine allgemeine Schädigung der Zellstrukturen durch den Operationsstress in den Vordergrund, verursacht durch eine Überlastung der biochemischen und elektrophysiologischen Elementarprozesse. Auf Grund dieser Belastung kommt es – je nach Grad und Schwere der Traumatisierung - zu einem Austritt von Enzymen, Biokatalysatoren und Elektrolyten in den Extrazellulärraum. Die so geschädigten Zellen können nun nicht mehr ihren Aufgaben im energieliefrenden Abbau von Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen nachkommen.

Von besonderer Bedeutung sind hierbei die postoperativen Verschiebungen der Elektrolyte vom Intrazellulärraum (IZR) zum Extrazellulärraum (EZR) infolge von Permeabilitätsänderungen an der geschädigten Zellmembran. Wird die spezielle Elektrolytverteilung des IZR und EZR nicht aufrechterhalten, so muss der intermediäre Stoffwechsel, der an das Vorhandensein der intrazellulär

lokalisierten Effektoren K^+ und Mg^{++} gebunden ist, gestört werden.

Elektrolytverluste und deren Ausgleich

Lange Zeit war der gängige Weg, solche Elektrolytverluste auszugleichen, die Applikation dieser Ionen in Form von Chloriden oder Lactaten. Dieses Vorgenen ist in doppelter Weise nicht ganz unproblematisch, da

1. dem Körper neben den benötigten Metallionen notwendigerweise auch Chloridionen in beachtlicher Menge zugeführt werden, was in den meisten Fällen unerwünscht ist, bzw. den Körper vor neue Stoffwechselprobleme stellt.
2. kommt es bei der Zufuhr von Elektrolyten in Chlorid- oder Lactatform zu einer Verschleierung der tatsächlichen Situation, da sich lediglich der Serumelektrolytspiegel in kürzester Zeit normalisiert, der Elektrolytgehalt des IZR jedoch nicht in gleichem Mass daran beteiligt ist. Der grundsätzlich neue Weg, die benötigten Ionen in Form von Chelaten der Asparaginsäure dem Körper anzubieten, stellte daher einen echten Fortschritt in der Therapie der Entgleisungen dar.

Wie Stolz und Heller (47) zeigen konnten, kommt es bei der Verwendung von Aspartat (tägliche Infusionsmenge von 500 ml Inzolen^{R}) bei grösseren Traumatisierungen erst nach 6 - 8 Tagen zu einem deutlichen Anstieg des Serumkaliumspiegels. Bei gleichzeitiger Untersuchung der Kaliumausscheidung im Urin konnte festgestellt werden, dass bei einer Zufuhr von Kaliumchlorid über 90% des so substituierten Kaliums wieder ausgeschieden wurde, während nach Gaben von Kaliumaspartat die Kaliumausscheidung nur unwesentlich erhöht war. Aus dieser Differenz schlossen Stolz und Heller, dass der langsame Anstieg des Serumkaliumspiegels auf einem verbesserten intrazellulären Einbau von Kaliumaspartat beruht, was bei Kaliumzufuhr in Chloridform offenbar nicht der Fall war.

In der verwendeten Kalium- Magnesium- Aspartat- Infusion

(500 ml Inzolen^{R}) liegt Kalium als Salz der Asparaginsäure vor, die anderen Metalle (Magnesium, Kupfer, Kobalt, Zink, Mangan) komplex gebunden als Chelate der Asparaginsäure. Als Chelate werden Verbindungen bezeichnet, die aus Chelatbildnern, d.h. aus Verbindungen, die direkt oder nach Verlust eines oder mehrerer Protonen mit einem geeigneten Metall heterozyklische Ringe bilden, hervorgegangen sind. Durch Chelatbildung wird das Molekül eines aliphatischen Chelatbildners in einen metallhaltigen Heterozyclus von pseudoaromatischem Charakter umgewandelt. Diese Verschiebung der Elektronenkonfiguration ist für die veränderten Eigenschaften des Metallions verantwortlich. Die Gruppen der Chelatbildner, die mit dem Zentralatom den Ring bilden, sind für das Mass der Inaktivierung in biochemischer und physikochemischer Hinsicht verantwortlich. Durch Abbau dieser Chelatbildner werden die Chelate selbst zerstört und somit die Metallionen freigesetzt. Nun kann die Zelle eingreifen, indem sie das Zentralatom mittels eigener Liganden bindet und aus dem Chelat befreit. Abhängig sind diese Vorgänge von der Stabilitätskonstanten des Komplexes, von der Konzentration und dem pH-Wert. (4) Dass die Verwendung der Chelate der Asparaginsäure als Ionenschlepper nicht nur ein theoretisch reizvoller Gedanke, sondern auch ein in der Praxis gangbarer Weg ist, wies Laborit in Rattenversuchen nach. Er konnte zeigen, dass Ratten, denen eine definierte Menge an K-Mg-Aspartat zugeführt worden war, im Schwimmversuch fast 100% leistungsfähiger waren, als ein entsprechend unbehandeltes Kontrollkollektiv.

Nieper und Blumberger (38) gingen der Frage nach, ob und ggf. welches Mischungsverhältnis von K- und Mg-Aspartat für den Organismus das Optimum bietet. Das empirisch gefundene Verhältnis betrug dabei 1:1. Es darf daher angenommen werden, dass K-Mg-Aspartat den Zellstoffwechsel leistungsfähiger gestaltet, obwohl es bisher nicht gelungen ist (siehe die Arbeiten von

Staib und Kretzschmar (46) bzw. nur unter Extrembedingungen, einen erhöhten Spiegel an K-Mg-Aspartat in entsprechenden Geweben nachzuweisen.

In diesem Zusammenhang interessant sind auch die Versuche von Nakahara et al. (36) am Gastrocnemiusmuskel des Kaninchens, wobei bei den K-Mg-Aspartat vorbehandelten Tieren höhere Konzentrationen an ATP, sowie grössere Amplitudenausschläge nachgewiesen werden konnten. Trotzdem lehnten die Verfasser eine aktive Beteiligung der Aspartate am Energiestoffwechsel des Citratcyclus ab und erklärten ihre Ergebnisse durch eine Einsparung an ATP bei der Repolarisation, sowie durch eine erhöhte Hemmung der Depolarisation.

197o zeigte Keul (28), dass unter dem Einfluss von K-Mg-Aspartat die Herzfrequenz bei gleicher Arbeit zweier Kontrollgruppen geringer ist und wertete dieses Ergebnis ebenfalls als bessere Ökonomisierung. Dudziak (16) fand am isolierten Rattenherzen einen erhöhten Sauerstoffverbrauch unter K-Mg-Aspartat und diskutierte eine Aktivierung des oxidativen Stoffwechsels. In ähnliche Richtung weisen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, bei der sich eine Stimulierung des Citratcyclus über Aspartat- Oxalacetat und Acetyl-CoA und damit eine vermehrte Energiegewinnung aufzeigen liess.

Stoffwechselwege der Asparaginsäure

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Chemie und den Metabolismus der Asparaginsäure und ihrer Verbindung mit Kaliumionen gegeben werden.

Die Asparaginsäure ist eine nicht essentielle Monoaminodicarbonsäure, die, wie alle Aminosäuren, sowohl in der D- als auch in der L-Form vorkommt. Sie gehört zu den glukoplastischen Aminosäuren, was ihre Verarbeitung zu Phosphoenolpyruvat auf dem Weg zur Glukoneogenese zeigt.

Durch Transaminierung oder oxidative Desaminierung wird die Asparaginsäure mit Hilfe von Pyridoxalphosphat in Oxalacetat überführt und kann damit in den Citratcyclus eingeschleust werden.

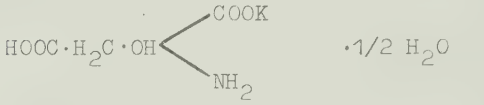
Als weitere wichtige Funktion der Asparaginsäure kann die Eliminierung von Ammoniak aus Desaminierungsvorgängen aufgezeigt werden: NH_4 verbindet sich unter Verbrauch von 2 Molekülen ATP mit CO_2 zu Carbamylphosphat, welches sich im Citratcyclus mit Ornithin zu Citrullin verbindet. Dieses wird durch Anlagerung von Asparaginsäure in Argininosuccinat überführt, aus dem nach Abspaltung von Fumarsäure Arginin entsteht. Mit der Fumarsäure ist wiederum die Verbindung zum Citratcyclus geschaffen, da diese über Äpfelsäure in Oxalacetat überführt werden kann.

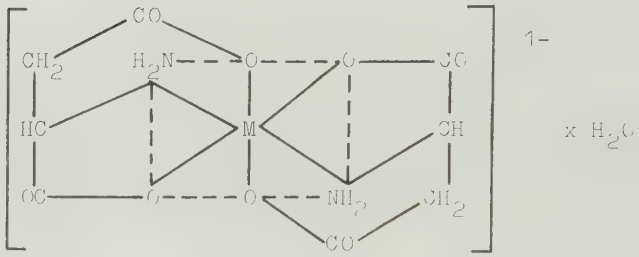
Inzolen^{R} chemische und physikochemische Daten

Mit dem Inzolen^{R} hat die pharmakologische Forschung ein Mittel geschaffen, das sich zur Prophylaxe und Behandlung von postoperativen Elektrolytstörungen eignet. Die besonderen pharmakodynamischen Eigenschaften der Aspartat - Chelate bilden die Voraussetzung dafür, dass die normale, intrazelluläre Kationenverteilung möglichst rasch und sicher wieder hergestellt werden kann.

Chemische und physikochemische Daten

Die Wirkstoffe haben die folgende Strukturformel:





Dabei bedeutet M das Kation Mg, Cu, Co, Zn, Mn und x nimmt den Zahlenwert 1 - 5 ein.

Bruttoformeln und Molekulargewichte:

$C_4H_6O_4NK$. 1/2 H_2O = 180,21
$C_8H_{12}O_8N_2Mg$. 4 H_2O = 360,60
$C_8H_{12}O_8N_2Cu$. 1/2 H_2O = 336,75
$C_8H_{12}O_8N_2Mn$. 2 1/2 H_2O = 364,18
$C_8H_{12}O_8N_2Co$. 5 H_2O = 413,22
$C_8H_{12}O_8N_2Zn$ = 329,58

Zusammensetzung:
5oo ml Inzolen^{R} enthalten:

4,5oo g Kalium - DL - asparaginat	=	24,97 mval K
4,5oo g Magnesium - DL - asparaginat	=	24,94 mval Mg
o,o2o g Kupfer - DL - asparaginat	=	o,12 mval Cu
o,o12 g Zink - DL - asparaginat	=	o,o7 mval Zn
o,oo8 g Mangan -DL - asparaginat	=	o,o4 mval Mn
o,oo8 g Kobalt - DL - asparaginat	=	o,o4 mval Co
1,5oo g Natriumchlorid	=	25,6o mval Na
25,ooo g Sorbit		
o,5oo g Pantothenylalkohol		

Verfahren und Methoden

1. Auswahl der Versuchspersonen

Zur Konzentrationsbestimmung der Metabolite des Citratcyclus wurden zwei Patientenkollektive der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen ausgewählt. Zusammengenommen betrug die Anzahl der Probanden 26, wobei sich die eine Hälfte einer Herniotomie, die andere einer Cholecystektomie unterziehen musste.

Das erste Kollektiv erfüllte folgende Bedingungen:
1. Diagnose vor der Operation: Leistenhernie
2. Geschlecht: männlich
3. Alter zwischen 22 und 6o Jahren
4. Guter Allgemeinzustand ohne vorangegangene Stoffwechselerkrankungen

Für das zweite Kollektiv galt:
1. Diagnose vor der Operation: Cholelitniasis
2. Geschlecht: weiblich
3. Alter zwischen 33 und 62 Jahren
4. Guter Allgemeinzustand ohne vorangegangene Stoffwechselerkrankungen

2. Praemedikation und Narkose

Die Praemedikation war bei beiden Patientenkollektiven dieselbe: Es wurden o,5 mg Atropin und 1,5 - 2,o ml eines Kombinationspräparates von Dehydrobenzperidol und Fentanyl im Verhältnis 1:5o gegeben. Die Einleitung der Narkose erfolgte mit 2oo - 3oo mg Thiopental. Nach Verabreichung von 1o - 15 mg Gallamin wurde orotracneal intubiert und nachfolgend beatmet. Die Narkose bestand aus einer Kombination von Halothan (o,2 - 1,5%), Sauerstoff und Lachgas (O_2 : N_2O = 1 : 2). Als Infusion wurde eine 5% Xylitlösung mit o,1 - o,2% Suxamethonium (insgesamt 1oo - 15o mg) gegeben. Daneben wurde für die Dauer der Operation 5oo ml Kalium- Magnesium-

Aspartat (Inzolen^{R}) verabreicht.

3. Blutentnahme

Die einzelnen Blutentnahmen erfolgten zu folgenden Zeitpunkten:

1. Praeoperativ vor Einleitung der Narkose
2. Postoperativ nach Einsetzen der Spontanatmung und Extubation
3. 24 Stunden nach der 2. Blutentnahme
4. 48 Stunden nach der 2. Blutentnahme

4. Bestimmungsmethodik

Die enzymatischen Bestimmungsmethoden stützen sich auf die Angaben von H.U. Bergmeyer et al. (3), da diese Methoden von verschiedenen Autoren stammen, differieren sie zum Teil erheblich hinsichtlich der Probenahme und Verarbeitung. Deshalb wurde eine Abstimmung auf gleiche Behandlung des Probematerials angestrebt, was eine Vereinfachung des ganzen Prozesses mit sich brachte und gleichzeitig die Reproduzierbarkeit erhöhte. Die Abänderungen werden jeweils erläutert.

A. Probenahme

Verwendet wurde grundsätzlich nur ungestaut entnommenes Blut aus der V. cubitalis. Um Veränderungen durch die anaerobe Glykolyse möglichst auszuschliessen, musste das Blut sofort nach der Abnahme mit eisgekühlter Perchlorsäure versetzt und durch Zentrifugieren bei 4°C enteiweisst werden. Danach wurde die überschüssige $HClO_4$ - Lösung mit 1,75 M Kaliumphosphatlösung gefällt. Die Probe erhielt dadurch ein pH von 7 - 8. Der gewonnene Überstand wurde als Probe eingesetzt. Diese Vorgänge sollen an folgendem Schema verdeutlicht werden:

A. Art der Enteiweissung und Perchloratfällung

Vollblut	5 ml
eiskalte $HClO_4$ - Lösung 1 N	5 ml
schütteln und 1o Min. zentrifugieren	
Überstand	5 ml
K_3PO_4 - Lösung 1,75 M	1 ml
1o Min. im Eisbad stehen lassen. Dann 1o Min. zentrifugieren. Zentrifugat auf ca. 22°C bringen.	

B. Abänderung der Methode nach H.U.Bergmeyer

Die Methode der Abänderung der Angaben nach H.U.Bergmeyer wurde von P.Kuhnle übernommen. Sie bezieht sich auf folgende Punkte:

1. Ursprünglich wurde die Enteiweissung mit o,6 N bzw. 1,o N $HClO_4$ - Lösung durchgeführt. Dies hatte zur Folge, dass auf der einen Seite die doppelte Menge an Blut benötigt wurde, auf der anderen die doppelte Probenahme eine zweimalige Enteiweissung und anschliessende Neutralisation erforderte.
2. Das $HClO_4$ -saure Zentrifugat wurde nicht mittels des pH - Meters neutralisiert, die Perchloratfällung erfolgte mit 1,75 M K_3PO_4 - Lösung.

Die Vorteile dieser Probebehandlung sind offensichtlich:

1. Die aufwendige und zeitraubende Titration jeder einzelnen Probe wird vermieden.
2. Die durch die Titration bedingte unterschiedliche Verdünnung der Proben entfällt. Dadurch muss auch nicht mehr für jede einzelne Probe ein neuer Faktor berechnet werden.
3. Alle Proben werden genau gleich behandelt und verdünnt. Fehler, die durch die Eichung des pH - Meters, die Titration, die Bestimmung der zur Neutralisation benötigten NaOH - Menge, die Faktorenberechnung und

schliesslich durch die unterschiedliche Verdünnung und einem damit verbundenen starken Schwanken der Substratkonzentration im Test entstehen können, werden somit unterbunden.

Enzymatische Bestimmung von Malat und Fumarat

1. Prinzip

Oxalacetat + APADH + H^+ $\xrightleftharpoons{MDH}$ Malat + APAD

Malat $\xrightarrow{Fumarase}$ Fumarat

Die Zunahme der Konzentration an reduziertem APAD ist proportional der Fumaratkonzentration.

Der Ersatz von NAD durch das 3-Acetylpyridin-Analoge (3-Acetylpyridin-adenin-dinucleotid APAD) ändert bei NAD-abhängigen Enzymreaktionen die Gleichgewichtslage. Das gegenüber dem System NAD^+/NADH positive Red.-Ox.-Potential des Systems $APAD^+$/APADH verlagert das Gleichgewicht zugunsten der Substratoxidation.

2. Notwendige Reagenzien und Herstellung der Lösungen

a) Glycin-Puffer (1 M)
7,5 g Glycin + 186 mg EDTA $Na_2 \cdot H_2 \cdot 2\ H_2O$ in 12 ml 2 N NaOH und 3o ml H_2O lösen. Mit ca. 2 ml 2 N NaOH an der Glaselektrode auf pH = 9,5 einstellen und mit H_2O auf 1oo ml auffüllen.

b) 3 - APAD (2,6 mM)
2 mg APAD mit 1,o ml H_2O lösen.

c) Malatdehydrogenase MDH (1 mg Protein/ml)
Stammsuspension mit 3,2 M Ammoniumsulfat-Lösung entsprechend verdünnen.

d) Fumarase
Die vorliegende Stammsuspension kann direkt verwendet werden.

3. Spezifität der Methode

MDH und Fumarase sind spezifisch für L-Malat.

4. Bestimmungsansatz

Testvolumen: 1 ml; Schichtdicke: 1 cm; zur Einsparung des teuren APAD arbeitet man mit Küvetten mit reduziertem Volumen (V_{max} = 1,5 ml); Messung gegen Luft und bei Raumtemperatur.

Nacheinander in die Küvette pipettieren	
Probe	0,1o ml
Glycinpuffer	0,5o ml
APAD-Lösung	0,1o ml
Wasser	0,28 ml
Küvetten mit Parafilm abdecken und gut mischen. Extinktionsänderung bis zur Konstanz verfolgen (ca. 3 Min.). Dann Extinktion E_1 ablesen.	
MDH-Suspension	0,02 ml
Gut mischen; nach 25 Min. Extinktion E_2 ablesen $\Delta E = E_2-E_1$ geht in die Malatberechnung ein.	
Fumarase-Suspension	0,02 ml
Gut mischen; nach 25 Min. Extinktion E_3 ablesen. $\Delta E = E_3-E_2$ geht in die Fumarat-Berechnung ein.	

5. Berechnung

Malat $\Delta E = E_2-E_1$

$c = \Delta E \text{ mal } f$

$c = \Delta E \text{ mal } 2{,}44$ (μMol/ml)

Fumarat $\Delta E = E_3-E_2$

$c = \Delta E \text{ mal } f$

$c = \Delta E \text{ mal } 2{,}44$ (μMol/ml)

Abänderung der Methode nach H.U.Bergmeyer

Bei der geringen Konzentration beider Substrate erwies es sich als schwierig, Malat und Fumarat in getrennten Ansätzen zu bestimmen. Da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf Seiten von Malat liegt, wirken sich selbst geringfügige Pipettierfehler enorm auf das Ergebnis aus. Besonders trat dies bei der Bestimmung von Fumarat auf. Da bei der Bestimmung von Fumarat nach H.U. Bergmeyer dieses quantitativ in Malat überführt wird, was dann anschliessend bestimmt werden kann, führte P.Kunnle (29) die Konzentrationserfassung des Fumarats nach Ablauf der Malatbestimmung im selben Ansatz durch. Dadurch wurde die Reproduzierbarkeit erheblich gesteigert.

Statistische Auswertung

Es wurden zweifache Varianzanalysen bei einem Messwert pro Fach berechnet. Der erste Faktor war die Person, der zweite Faktor war die Zeit. Durchweg waren vier Stufen vorhanden: Praeoperativ, postoperativ, nach 24 Stunden und nach 48 Stunden. Der Faktor Zeit war fest. Zeigte der Faktor Zeit eine signifikante Wirkung, so wurden Paarvergleiche der Mittelwerte ausgeführt und zwar mit Hilfe des Student - Fisher - Tests gepaarter Stichproben. Als Signifikanzniveau wurde durchweg o,o5 verwertet.

Es bedeuten:

I = praeoperativ
II = postoperativ
III = nach 24 Stunden
IV = nach 48 Stunden
s = ein signifikanter Unterschied war vornanden, d.h. der Unterschied war überzufällig.
ns = ein signifikanter Unterschied war nicht vornanden, d.h. der Unterschied war nur zufällig.

1. Die Ergebnisse der Varianzanalyse

a) Messwert war Malat (Herniotomie) in µmol/ml
Der Faktor Zeit zeigte signifikante Wirkung.
Der Faktor Person zeigte signifikante Wirkung.

Tabelle der Mittelwerte

prae.:	postop.:	nach 24 Std.:	nach 48 Std.:
o,o54	o,o24	o,o45	o,oo2

Student - Fisher - Test

I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
s	ns	ns	s	s	s

b) Messwert war Malat (Cholecystektomie) in µ mol/ml
Der Faktor Person zeigte signifikante Wirkung.
Der Faktor Zeit zeigte nicht signifikante Wirkung.

Tabelle der Mittelwerte

praeop.:	postop.:	nach 24 Std.:	nach 48 Std.:
o,o62	o,o48	o,o62	o,o69

Da der Faktor Zeit keine signifikante Wirkung zeigte, wurde kein Student - Fisher - Test durchgeführt.

c) Messwert war Fumarat (Herniotomie) in µ mol/ml
Der Faktor Person zeigte signifikante Wirkung.
Der Faktor Zeit zeigte signifikante Wirkung.

Tabelle der Mittelwerte

praeop.:	postop.:	nach 24 Std.:	nach 48 Std.:
o,o2o	o,o34	o,o39	o,o5o

Student - Fisher - Test

I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
s	s	s	ns	s	s

d) Messwert war Fumarat (Cholcystektomie) in µ mol/ml
Der Faktor Person zeigte nicht signifikante Wirkung.
Der Faktor Zeit zeigte signifikante Wirkung.

Tabelle der Mittelwerte

praeop.:	postop.:	nach 24 Std.:	nach 48 Std.:
o,o14	o,o22	o,o37	o,o63

Student - Fisher - Test

I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
s	s	s	s	s	ns

Beschreibung der Kurvenverläufe

Die folgenden Parameter des Citratcyclus (Malat, Fumarat) wurden quantitativ bestimmt und graphisch dargestellt, wobei auf der Abszisse die Zeitpunkte der Messungen (I = praeoperativ, II = postoperativ, III = nach 24 Stunden, IV = nach 48 Stunden) und auf der Ordinate die Mittelwerte der Konzentrationen in µmol/ml festgehalten wurden. Diese Mittelwerte setzten sich aus 26 Einzelmessungen zusammen, wobei jeweils die Hälfte auf Patienten entfiel, die sich einer Cholecystektomie, bzw. einer Herniotomie unterziehen mussten.

Malat (Herniotomie)

Ein statistisch signifikanter Konzentrationsabfall von I zu II konnte gesichert werden. Der nachfolgende Konzentrationsanstieg von II zu III konnte ebenso wie der weitere Anstieg von III zu IV nachgewiesen werden. Eine statistische Signifikanz von I zu III und von I zu IV konnte nicht bewiesen werden. Dagegen wurde wieder eine statistische Signifikanz von II zu IV festgestellt.

Malat (Cholecystektomie)

Der Konzentrationsabfall von I zu II, sowie der Konzentrationsanstieg von II zu III und von III zu IV konnte nicht als statistisch signifikant gewertet werden. Weiter konnte keine statistische Signifikanz für die Differenz zwischen I und III, I und IV, sowie zwischen II ind IV nachgewiesen werden.

Fumarat (Herniotomie)

Es ergab sich ein Konzentrationsanstieg von I zu II, der als statistisch signifikant gesichert werden konte. Dagegen liess sich keine Signifikanz von II nach III beweisen. Für den weiteren Konzentrationsanstieg von III zu IV wurde eine statistische Signifikanz wie-

derum gesichert. Im Gesamtvergleich ergaben sich weiter ein statistisch signifikanter Anstieg von I zu II, von I zu IV, sowie von II zu IV.

Fumarat (Cholecystektomie)

Es wurde festgestellt, dass der Konzentrationsanstieg von I zu II statistisch signifikant war. Dasselbe gilt für den Konzentrationsanstieg von II zu III. Nicht gesichert werden konnte der Anstieg von III zu IV. Als statistisch signifikant konnte weiter der Konzentrationsanstieg von I zu III, von I zu IV, sowie von II zu IV bewiesen werden.

Diskussion der Meßergebnisse

Im Folgenden soll eine Interpretation der gefundenen Messergebnisse die Veränderungen im Citratcyclus erklären, die durch den Einfluss von Inzolen^{R} - Infusion hervorgerufen wurden. Anzumerkem wäre noch, dass auf eine weitere Differenzierung der Patienten, die sich einer Gallenoperation, bzw. einer Herniotomie unterziehen mussten, verzichtet werden konnte, da sich - wie auf den Schaubildern ersichtlich - beide Patientenkollektive gleichartig verhalten.

Malat

Für die Interpretation der Ergebnisse von Malat und Fumarat muss vom erhöhten Angebot an Aspartat durch die Inzolen^{R}- Infusion ausgegangen werden. Durch diese Erhöhung der Aspartatkonzentration kommt es zu vermehrter Oxalacetatbildung , ohne dass jedoch der Pool des zweiten Reaktionspartners, des Acetyl - CoA, ebenfalls erhöht worden wäre. Das Gleichgewicht der Reaktion Malat - Oxalacetat liegt weit auf der Seite des Oxalacetat, so dass durch eine entsprechende Erhöhung von Oxalacetat (hervorgerufen durch ein Überangebot an Asparaginsäure) ein Absinken der Malatkonzentration bewirkt wird. Mit Erschöpfung des Pools an Acetyl - CoA, dem Reaktionspartner der Oxalessigsäure, kann dieser Stoffwechselweg nicht mehr in gleichem Mass eingeschlagen werden, was zur Folge hat, dass die Malatkonzentration postoperativ ansteigt.

Das Absinken der Acetyl-CoA Konzentration kann durch die zwei Ursachen erklärt werden:

1. ist die Menge des physiologischerweise vorhandenen Acetyl - CoA gering im Vergleich zu den zugeführten Aspartaten. Daher muss zwischen diesen beiden Parametern eine Differenz von ca. sechs Zehnerpotenzen angenommen werden.

2. wird durch die Halothannarkose ein depressiver Effekt auf sämtliche Stoffwechselvorgänge ausgeübt, die zu Acetyl - CoA führen.

Über die Zusammenhänge von Acetyl - CoA zum Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel siehe das Schema auf S.3.

Fumarat

Durch das Absinken der Malatkonzentration kann Fumarat nicht mehr in ausreichendem Masse abgebaut werden, so dass es zu einem Anstieg der Fumaratkonzentration kommt. Als zweite Ursache für diesen Konzentrationsanstieg muss wiederum das hohe Angebot an Asparaginsäure angenommen werden. Asparaginsäure kann nämlich nicht nur auf dem Weg der Transaminierung zu Oxalacetat überführt werden, sondern auch auf einem zweiten Weg über die Reaktion der Asparaginsäure mit Citrullin (Harnstoffcyclus) zu Succinylarginin und weiter zu Fumarat abgebaut werden. Somit stellt dieser zweite Stoffwechselweg über den Harnstoffcyclus einen weiteren Faktor für die postoperative Erhöhung des Fumarats dar.

Zusammenfassung

In Verbindung mit der Arbeit von C.Grape (19) gent die vorliegende Untersuchung der Frage nach, welche Auswirkungen die Zufuhr von grösseren Mengen an Metallionen, insbesondere K^+ und Mg^{++}, auf den Citratcyclus hat. Quantitativ untersucht wurden die Substrate Malat und Fumarat, wobei die gewonnenen Ergebnisse in Zusammenhang mit der oben erwähnten Arbeit gesehen werden müssen.

Methodisch wurde die Analysetechnik von H.U.Bergmeyer übernommen, die von Kuhnle den Gegebenheiten dieser Untersuchung angeglichen wurde.

Die Ergebnisse der Arbeit wurden anhand von 26 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen gewonnen, die sich einer Herniotomie, bzw. einer Cholecystektomie unterziehen mussten. Während es sich bei den Patienten mit Herniotomie durchweg um Männer handelte, waren es bei den Cholecystektomiepatienten ausschliesslich Frauen. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 22 und 62 Jahren. Bei beiden Operationsarten kam einheitlich die Halothaninhalationsnarkose zur Anwendung.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die hohe und relativ rasche Zufuhr von Elektrolyten in Form von Chelataspartaten (wie sie in der Inzolen^R- Infusion vorliegen) zu einer maximalen Stimulation des Citratcyclus führt, was u.a. am Absinken der Malatkonzentration aufgezeigt werden konnte. An einem weiteren Zugangspunkt zum Citratcyclus kommt es zu einem signifikanten Konzentrationsanstieg gegenüber dem Ausgangswert (Fumatat).

Da die entsprechenden Elektrolyte den Aspartaten nicht "lose" angehängt sind, sondern in Chelatform vorliegen, ist es mit dem Einschleusen in den Citratcyclus auch gewährleistet, dass die benötigten Elektrolyte tatsächlich am Erfolgsorgan, der Zelle, ankommen.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein Ausgleich der Elektrolytverluste, bzw. das Verhindern solcher Verluste mit Hilfe der aspartatgebundenen Elektrolyte, gewährleistet wird.

Indirekt wird diese Tatsache durch die Stimulation des Citratcyclus bewiesen, dessen Funktionieren an die Anwesenheit von Metallionen gebunden ist.

Tabellen

Malat (Herniotomie)

	I	II	III	IV
1)	o,o61	o,o24	o,o48	o,o36
2)	o,o48	o,o1o	o,o36	o,o48
3)	o,1o9	o,o61	o,o73	o,o61
4)	o,o48	o,o48	o,o73	o,o97
5)	o,o48	o,o36	o,o48	o,o61
6)	o,o61	o,o48	o,o61	o,o97
7)	o,o36	o,o12	o,o61	o,o73
8)	o,134	o,o61	o,o73	o,o73
9)	o,o48	o,o61	o,o36	o,o73
1o)	o,o61	o,o36	o,o48	o,o48
11)	o,o24	o,o36	o,o61	o,o73
12)	o,o36	o,o36	o,o61	o,o61
13)	o,o28	o,o48	o,o67	o,o73
$\bar{x}$ =	o,o57	o,o4o	o,o57	o,o67

Fumarat (Herniotomie)

	I	II	III	IV
1)	o,o61	o,o61	o,o73	o,o61
2)	o,o24	o,o48	o,o61	o,o73
3)	o,o61	o,o61	o,o61	o,o73
4)	o,o24	o,o48	o,o48	o,o61
5)	o,o25	o,o25	o,o73	o,o61
6)	o,o48	o,o73	o,o36	o,o48
7)	o,o36	o,o48	o,o61	o,o73
8)	o,o48	o,o61	o,o61	o,o73
9)	o,o36	o,o36	o,o24	o,o36
1o)	o,o24	o,o36	o,o48	o,o48
11)	o,o24	o,o48	o,o61	o,o61
12)	o,o48	o,o61	o,o48	o,o73
13)	o,o24	o,o34	o,o36	o,o49
$\bar{x}$ =	o,o37	o,o49	o,o53	o,o61

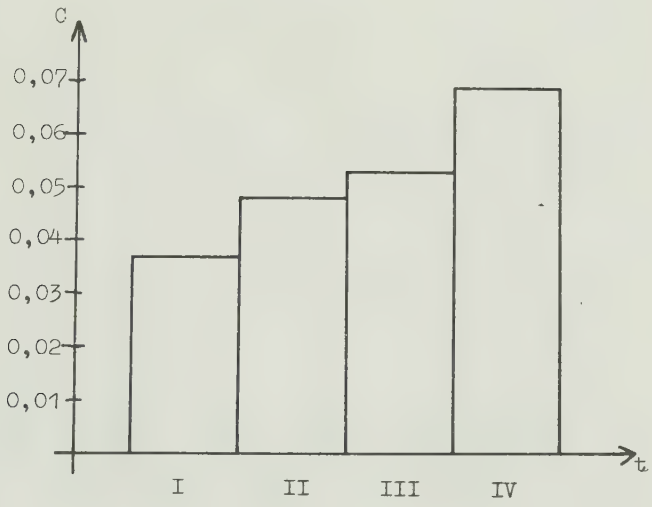
Malat (Choldcystektomie)

	I	II	III	IV
1)	o,o48	o,o61	o,o73	o,o36
2)	o,o61	o,o48	o,o48	o,o61
3)	o,134	o,o97	o,o48	o,o48
4)	o,o36	o,o24	o,o48	o,o12
5)	o,o61	o,o61	o,o61	o,122
6)	o,o24	o,o12	o,o61	o,o61
7)	o,o85	o,o24	o,o73	o,o73
8)	o,o85	o,o73	o,122	o,o73
9)	o,o61	o,o12	o,o36	o,o73
1o)	o,o73	o,o73	o,o73	o,122
11)	o,o73	o,o61	o,o61	o,o85
12)	o,o24	o,o36	o,o48	o,o61
13)	o,o36	o,o48	o,o61	o,o75
$\bar{x}$ =	o,o61	o,o48	o,o62	o,o69

Fumarat (Cholecystektomie)

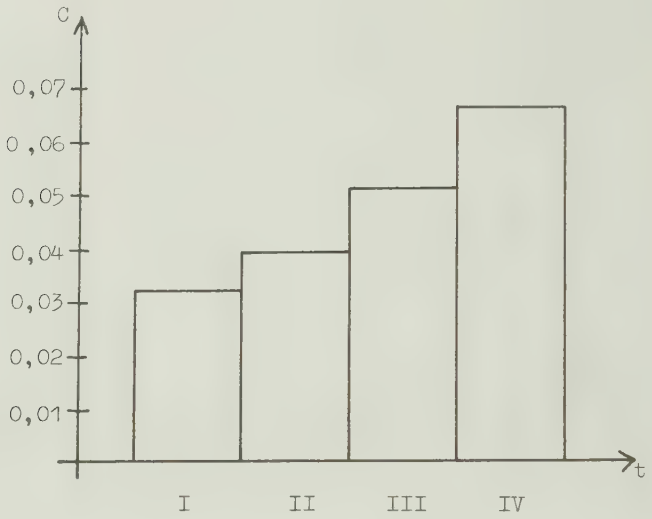
	I	II	III	IV
1)	o,o24	o,o36	o,o24	o,122
2)	o,o12	o,o24	o,o61	o,o73
3)	o,o36	o,o48	o,o73	o,o85
4)	o,o24	o,o25	o,o73	o,o48
5)	o,o36	o,o48	o,o61	o,o73
6)	o,o48	o,o48	o,o48	o,o36
7)	o,o24	o,o24	o,o36	o,o48
8)	o,o48	o,o36	o,o48	o,o61
9)	o,o48	o,o61	o,o73	o,o73
1o)	o,o36	o,o36	o,o48	o,o36
11)	o,o24	o,o61	o,o48	o,o73
12)	o,o24	o,o36	o,o48	o,o61
13)	o,o17	o,o25	o,o24	o,o73
$\bar{x}$ =	o,o31	o,o39	o,o51	o,o66

Fumarat (Herniotomie, µMol/ml)



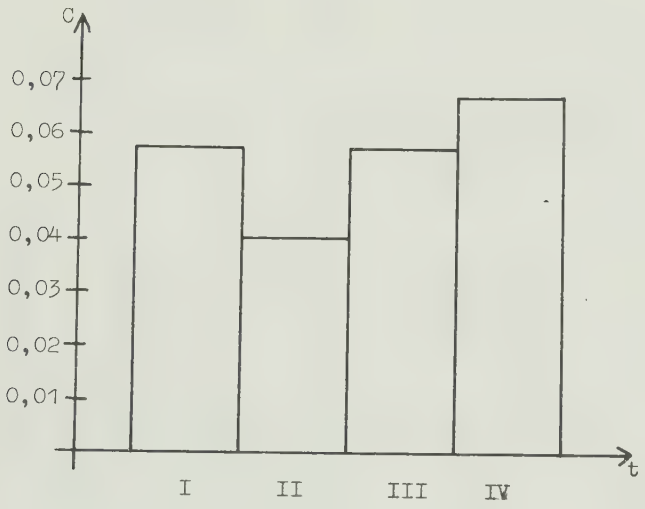
I/II	I/III	I/IV	II/III	II/IV	III/IV
s	s	s	ns	s	s

Fumarat (Cholecystektomie, μ Mol/ml)



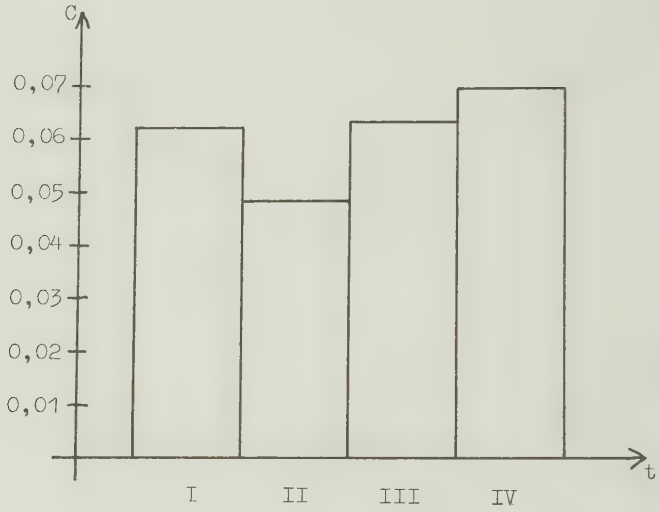
I/II	I/III	I/IV	II/III	II/IV	III/IV
s	s	s	s	s	ns

Malat (Herniotomie, µMol/ml)



I/II	I/III	I/IV	II/III	II/IV	III/IV
s	ns	ns	s	s	s

Malat (Cholecystektomie, µMol/ml)



Kein Student - Fisher - Test.

Literaturverzeichnis

1. Atallah, M.M. and J.C. Geddes:
Halothane Metabolism During Clinical Anaesthesia on Pigs.
Brit. J. Anaestn. 44, 623 (1972)

2. Athen, H.:
Wahrscheinlichkeitsrechnung und Statistik.
2. Auflage. Paderborn: Schroedel/Schöningh 1968

3. Bergmeyer, H.U. und Hrsg.:
Methoden der enzymatischen Analyse.
3. Auflage. Weinheim/B.: Verlag Chemie 1974

4. Bersin, Th.:
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.
Frankfurt/M.: Akad. Verl. Ges. 1963

5. Bessert, I. und P. Rittmeyer:
Probleme der Behandlung von Elektrolyt- Bilanz- und Verteilungsstörungen in der chirurgischen Intensivmedizin unter besonderer Berücksichtigung von Inzolen.
Arzneimittelforschung, 22. Beiheft 197o

6. Bessert, I.:
Über klinische Erfahrungen mit K- Mg- Aspartat in der Anaesthesiologie.
Monographie zum K- Mg- Kolloquium, Bielefeld 197o

7. Birkner, K. und A. Lüdtke:
Die Wirkung von antiarrhythmischen Substanzen auf die Flimmerbereitschaft des Meerschweinchenherzens in Hypothermie unter besonderer Berücksichtigung von K- Mg- Aspartat.
Veröffentlichung in der Monographie zum K-

Mg- Aspartat Kolloquium, Bielefeld 1970

8. Blake, D.A.,J.Q. Barry and H.F. Cascorbi:
Qalitative Analysis of Halothane Metabolites in Man Anaestnesiology 36, 152-154 (1972)

9. Bock, H.E. Hrsg.:
Pathophysiologie
1. Auflage. Stuttgart: Thieme 1971

10. Boehringer Mannheim GmbH:
Enzymatische Bestimmungen von - Ketoglutarat im Blut.
1. Auflage. Mannheim: Biochemie 1970

11. Buddecke, E.:
Grundriss der Biochemie.
3. Auflage. Berlin - New York: de Gruyter 1973

12. Bünte, H.:
Der Energiehaushalt der chirurgischen Patienten.
Bruns Beitrag Klin.Chir. 216, 577-586 (1968)

13. Burkhardt, C.:
Konzentrationsbestimmungen der Metabolite des Citratcyclus im Blut bei Normalbedingungen und unter Einfluss von Halothane.
Inaugural Diss. Tübingen 1976

14. Cavalli - Sforza, L. und R.J. Lorenz:
Grundbegriffe der Biometrie.
Stuttgart: Gustav - Fischer 1973

15. Diem, K. und C. Lentner:
Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage. Stuttgart: Thieme 1975

16. Dudziak, R., A. Fournell und C.A. Pantke:
Vergleich der Wirkung von Kaliumchlorid und

Kalium - Magnesium - Aspartat auf den Sauerstoffverbrauch und den Kaliumgehalt an isolierten Rattenherzen.
Veröffentlichung in der Monographie zum K - Mg - Aspartat Kolloquium, Düsseldorf 1969

17. Eschner, J., L. Fodor und F.W. Ahnefeld:
Intraoperative Elektrolytumverteilung unter besonderer Berücksichtigung des Na- K- Faktors und ihre Beeinflussung durch hocndosierte Gaben von Conreonate
Ohne weitere Angaben

18. Fournell, A.:
Biochemische Grundlagen der Wirkung von K-Mg- Aspartat.
Arzneimittelforschung 22. Beiheft 1971

19. Grape, Ch.:
Konzentrationsbestimmungen der Metabolite Citrat, Isocitrat und α - Ketoglutarat des Citratcyclus bei Cholecystektomie, bzw. Herniotomie unter Halothannarkose und intraoperativer Kalium - Magnesium - Aspartat Infusion.
Inaugural Diss. Tübingen 1978

2o. Greene, N.M., F.J. Mackay und J.U.S. Bell:
Studies on Carbohydrate Metabolism During Anaesthesia
Anaesthesiology 21, 1o1 - 1o2 (196o)

21. Heller, W., M. Higi, H. Junger und Ch. Stolz:
Altersabhängige Wechselwirkung von Kalium- und Magnesium- Aspartat während Allgemeinanästhesie.
Ein Beitrag zum Lactat-, Pyruvat- und ATP-Stoffwechsel.
Med. Welt 3, 114-118 (1975)

22. Heller, W., H. Junger und P. Kuhnle:
Das Verhalten des Citratcyclus im Konservenblut.
Erlangen: Vortrag gehalten auf dem Anästhesistenkongress 1974

23. Hengst, M.:
Einführung in die mathematische Statistik und ihre Anwendung.
Mannheim: Bibl. Institut, Hochschultaschenbücher 1967

24. Higi, M.:
Wechselwirkung von K- Mg- Aspartat während Allgemeinnarkose bei Cholezystektomie.
Ein Beitrag zum Lactat - Pyruvat und ATP Stoffwechsel.
Diss. 1975

25. Hoffmann, S.:
Erfahrungen mit K. Mg. -Aspartat (Inzolen) in der gynäkologischen Chirurgie.
Sonderdruck

26. Käser, H.:
Zur Technik der papierchromatographischen Trennung und Bestimmung der α - Ketosäure im Blut.
Clinica Chemica Acta Amsterdam 6, 337-346 (1961)

27. Karlson, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
1o. Auflage. Stuttgart: Thieme 1976

28. Keidel, W.D.:
Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie.
4. Auflage. Stuttgart: Thieme 1975

29. Keul, J.:
Der Einfluss von K- Mg- Aspartat bei langwäh-

renden körperlichen Belastungen.
Arzneimittelforschung, 22. Beiheft 197o

3o. Kuhnle, P.:
Das Verhalten der Substrate des Citratcyclus bei ACD- und CPD- stabilisierten Blutkonserven.
Diss. 1976

31. Kuschinsky, G.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
8. Auflage. Stuttgart: Thieme 1976

32. Loskant, G. und W. Hügin:
Der heutige Stand der Halothannarkose.
Anästhesist 9, 273-277 (196o)

33. Mendler, N., J. Sebening und K.P. Theobald:
Die Wirkung von K- Mg- Aspartat auf den Energiestoffwechsel im ischämischen Myocard.
Veröffentlichung in der Monographie zum K- Mg- Aspartat Kolloquium
Herausgegeben von R. Beer und U. Finsterer, München 197o

34. München, I.:
Möglichkeiten zur Verhütung und Therapie postoperativer Stoffwechselstörungen mit Inzellon.
Darmstadt 1968

35. München, I.:
Über die Bedeutung von K- Mg- Aspartat zur Behandlung von postoperativen Stoffwechselentgleisungen.
Monographie K- Mg- Aspartat Kolloquium, Düsseldorf 1969

36. München, I.:
Theoretische Grundlagen über Wirkungsweise von Aspartaten bei der Behandlung postopera-

tiver Stoffwechselstörungen mit besonderer Berücksichtigung des Kaliums im Zellstoffwechsel.
Hrsg. H. Menzel, Bielefelder Kolloquium, 197o

37. Nakahara, M., S. Yamadada, Y. Sakahashi, T. Tokit:
Die Effekte von K- Mg- Asparaginat auf die zelluläre Erschöpfung der Skelettmuskulatur und ihr Mechanismus.
Arzneimittelforschung 14, 1191-1198 (1964)

38. Nieper, H.A., K. Blumberger:
Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung von Elektrolytschlepperverbindungen.
Ärztliche Forschung 15, I/125 (1961)

39. Nieper, H.A., K. Blumberger:
Elektrolytschlepper im Experiment, Labor und Klinik.
Med. Welt 966, 1962

4o. Ollendiek, H.:
Untersuchungen über die Wirkung von Elektrolytschleppern bei operierten Patienten.
Med. Welt 1964, 1971

41. Rapoport, S.M.:
Medizinische Biochemie.
3. Auflage. Berlin: Volk und Gesundheit 1969

42. Richterich, R.:
Klinische Chemie.
3. Auflage. Basel: Karger 1971

43. Ruhstrat, K., M. Marcsek und P.Bierstedt:
Über die Wirkung von chelatbildenden K- Mg- und DL Asparaginaten auf Thrombocytenfunktion und Blutgerinnung.
Arzneimittelforschung 19, 1566-1569 (1966)

44. Sannig, H.:
Untersuchungen über die Beeinflussung des Energiestoffwechsels durch K- Mg- Aspartat während Allgemeinnarkose bei Herniotomie. Ein Beitrag zum Lactat-Pyruvat und -Adenosintriphosphatstoffwechsel.
Diss. 1974

45. Sebening, F., E. Struck und B. Reymann:
Kaliumsubstitution durch Kalium-Lactat oder Asparaginat bei Operationen mit Hilfe der Herz-Lungenmaschine.
Arzneimittelforschung 18, 347-35o (1968)

46. Siegenthaler, W. Hrsg.:
Klinische Pathophysiologie.
2. Auflage. Stuttgart: Thieme 1973

47. Staib, J. und M. Kretzschmar:
Messung der Elektrolytkonzentrationen in verschiedenen Gewegearten der Ratte und Verabreichung von K- Mg- Aspartat.
Arzneimittelforschung 18, 342-347 (1968)

48. Stolz, Ch., W. Helle:
Wirkung von Inzolen auf die aktiven Phosphate während chirurgischer Eingriffe.
Kolloquium Homburg 1972, Hrsg. K. Hutschenreuter

49. Stolz, Ch., Heller, W., S. Fisher, H. Kleinert:
Erfahrungen mit Inzolen bei der Intensivpflege nach chirurgischen Eingriffen.
Sonderdruck

5o. Struck, E., J. Heller, H. Hamelmann:
Zur Behandlung von Elektrolytstoffwechselstörungen nach abdominalchirurgischen Eingriffen.
Kolloquium Homburg 1972, Hrsg. K.Hutschenreuter

51. Teschke, R. und H. Oehmig:
Halothane und Fettstoffwechsel.
Anaest. 21, 171-177 (1972)

52. Voureih, G.:
Halothane-Narkose
Anaest. 7, 365-361 (1958)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Heller und Herrn Priv. Doz. Dr. Junger danke ich für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Beratung während der Entstehungszeit dieser Arbeit.

Danken möchte ich ebenfalls Herrn Dr. med. P. Kuhnle für manchen methodischen Hinweis.

Zuletzt möchte ich allen Patienten danken, die sich für die Untersuchung zur Verfügung gestellt haben und so mithalfen, die Arbeit entstehen zu lassen.

Lebenslauf

Am 12.6.1945 wurde ich, Brigitte Gisela Grape, geb. Kost, als Tochter des Arztes Wolfgang Kost und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Lang, in Nürnberg geboren.

In Schwäbisch Hall besuchte ich die Volksschule, später das Gymnasium, wo ich im März 1966 das Abitur ablegte.

Zum Sommersemester 1966 begann ich das Studium der deutschen und englischen Philologie an der Universität Tübingen, das ich im Sommer-semester 1969 mit der Wissenschaftlichen Prüfung für das Höhere Lehramt an Gymnasien abschloss.

Zum Wintersemester 1969/70 begann ich dann ebenfalls in Tübingen das Studium der Humanmedizin, das ich am 18. Dezember 1975 mit dem Staats-examen abschloss. Seither bin ich als Medizinalassistentin bzw. Assistenz-ärztin tätig.